

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THESE

N°

717

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel, Jean OHANIAN

Né le 5 Avril 1935 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES PHARYNGITES CHEZ LES ETHYLIQUES
A PROPOS D'UN ESSAI DE TRAITEMENT
PAR L'ASSOCIATION
ARGININE - ACIDE MALIQUE

Président : Monsieur AUBRY (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1962

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Daniel, Jean O H A N I A N

Né le 5 Avril 1935 à PARIS

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PHARYNGITES CHEZ LES
ETHYLIQUES

A PROPOS D'UN ESSAI DE TRAITEMENT PAR L'ASSOCIATION
ARGININE - ACIDE MALIQUE

--:--

Président : Monsieur AUBRY (Professeur)

--

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHEL (C), SENEQUE (J), STRAHL (A), TANON (L).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR Jean VERNE
2e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

1^o- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N... .
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

	MM.
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique gé- nérales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obste- tricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirur- gie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (G)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédi- que et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

MM.

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut	LENEGRE (J)
(Broussais	SOULIE (P)
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médi- (Cochin	BROUET (G)
cales (Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
(Lariboisière	SEZE (S.de)
(Pitié	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)

MM.

Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent- de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie mé- dicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirur- gicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirur- gicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

	(BOUR (H)
Médecine	(LHERMITTE (F)
	(PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	(CABROL (C)
Anatomie	(GOUINAUD (C)
	(GILLOT (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle P
Anatomie pathologique	pr.s.ch.
	(ABELANET (R)
	(BUSSE (F)

MM.

Anatomie pathologique	(	CHOMETTE (G)
	(	GOUYGOU (Ch)m.conf.
	(	NEZELOFF (Ch.)
	(	ORCEL (L)
	(	PAILLAS (J)
Anesthésiologie	(	KERN (E.)
	(	VOURC'H (G)
	(	BARBIER (P)
Bactériologie	(	CHRISTOL (D)
	(	Le MINOR (L)
	(	TOURNIER (P)
	(	BAULIEU Et.m.conf.
	(	BOURILLON (R)
	(	CARTIER (P)
Biochimie médicale	(	DREYFUS (J.Cl.)
	(	GONNARD (P)
	(	KRUH (J)
	(	JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports		PLAS (F)
	(	BOIRON (M)
	(	DENOIX (P)
Carcinologie	(	MATHE (G)
	(	SELIGMANN (M)
	(	CIVATTE (J)
Dermato-Syphiligraphie	(	DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	(	LEDOUX-LEBARD (G)
	(	BESSIS (M)
	(	BILSKI-PASQUIER (G)
Hématologie	(	DAUSSET (J)
	(	DUHAMEL (G)
	(	COUJARD (R)pr.s.ch.
Histologie	(	MAROIS (M)
	(	RACADOT (J)
	(	BESANCON (F)
Hydrologie	(	CORNET (A)
	(	BOYER (J)pr.s.ch.
	(	BLANCHER (G)
Hygiène	(	CORRE-HURST (Mme L)
	(	SAPIN-JALOUSTRE (H)
	(	BASTIN (R)
Maladies infectieuses	(	DUPONT (V)

MM.

Médecine légale	(DEROBERT (L)pr.s.ch. FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A) ALBAHARY (C) PERTUISET (B) GRANJON (A) HERVET (E) Le LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J) BREGEAT (P) DUBOIS (A) SARAUX (H) JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J) DEBAIN (J) PIALOUX (P) GOLVAN (Y) LAPIERRE (J) BARCAT (J) BINET (J.P) CAUCHOIX (J) CERBONNET (G) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J) FLABEAU (F) GARBAY (M) GARNIER (H) (Cl.de)GAUDART-d'ALLAIN GERMAIN (A) LATASTE (J) LEVEQUE (B) LOYGUE (J) MERCADIER (M)
Médecine du travail	
Neuro-Chirurgie	
Obstétrique	
Ophtalmologie	
Orthopédie	
Oto-rhino-Laryngologie	
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	

MM.

Pathologie chirurgicale	(NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G) SCHNEIDER (J) BENHAMCU (J.P) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHTT (G) (AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK(J) ROYER (P) TOURNEUR (R) (WOLFROMM (R) (JOSEPH (R) LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)
Pathologie exotique	
Pathologie expérimentale	
Pathologie médicale	
Pédiatrie-Puériculture	

MM.

Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A) VIALATTE (J)
Pharmacologie	(BOISSIER (J) LECHAT (P) BARRES (G) DEJOURS (P) DURAND (J) GIRARD m.conf. HUGELIN (A) SCHERRER (J)
Physiologie	(CHANTEUR (J) GOUGEROT (L)m.conf. pr.s.ch. GREMY (F.)m.conf. MILHAUD (G) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M) m.conf.
Physique médicale	(KREIS (B) MEYER (A) RENAULT (P)
Pneumo phtisiologie	(PICHOT (P) DENIKER (P) DUCHE (D)
Psychiatrie	(FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J) DELBARRE (F)
Psychiatrie infantile	(CERNEA (P) CHAPUT (Mme A.)m.c.agr GRELIET (M)
Rhumatologie	(CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M) MARCHE (J)
Stomatologie	(AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (I)
Thérapeutique	
Urologie	

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.

Anatomie	DEBEYRE (J)
----------	-------------

	MM.
Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P) AMELINE (A) pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

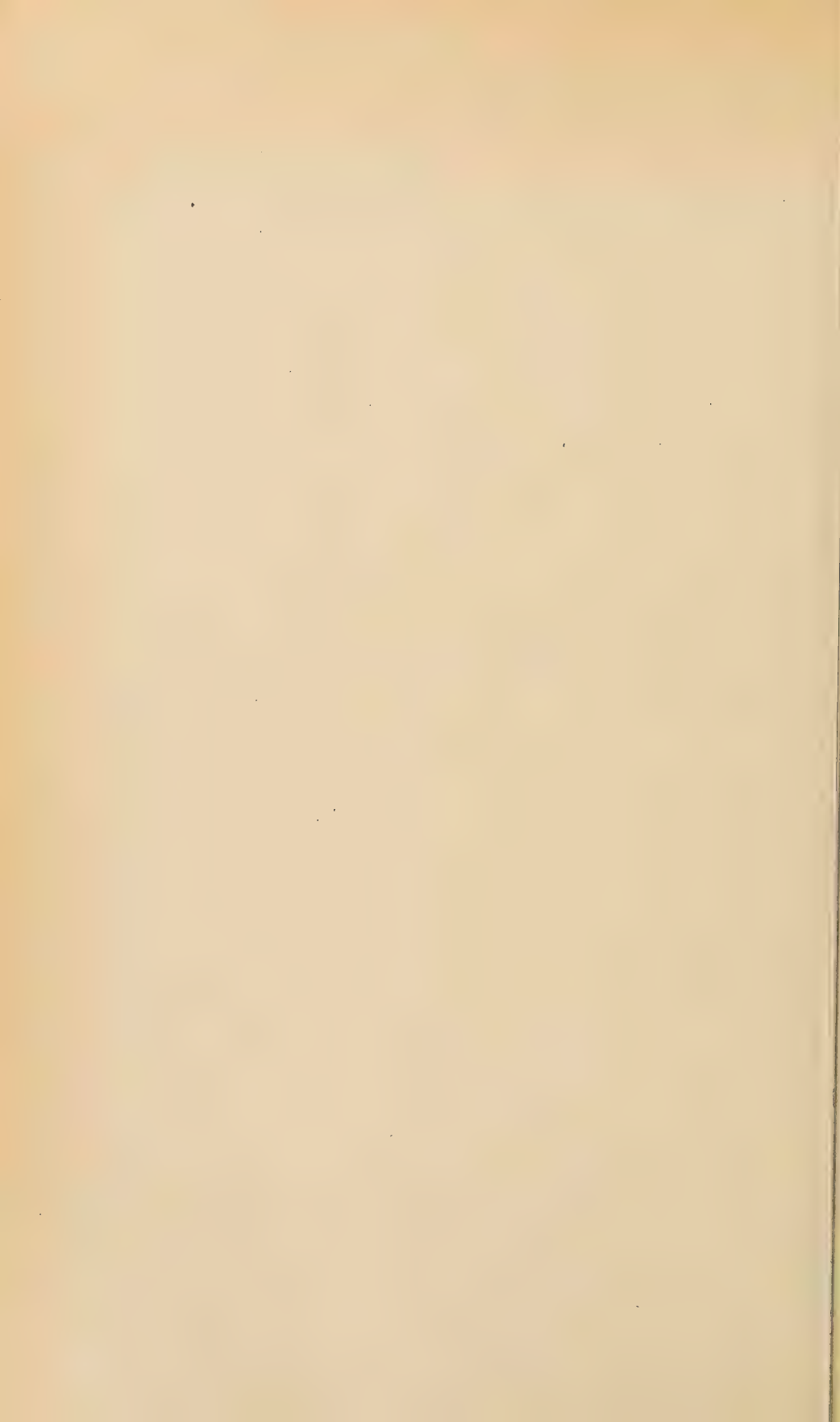
IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	{ M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	
	Mlle DUMAITRE (P)
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 decembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disser-
tations qui lui seront présentées, doivent être considé-
rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation ni improbation.



A mes Parents,

A qui je dois la réalisation
de mes études.

En témoignage de ma profonde
affection et de ma reconnaissance.

A mon Frère et à ma Belle-Soeur,

A mes Amis.

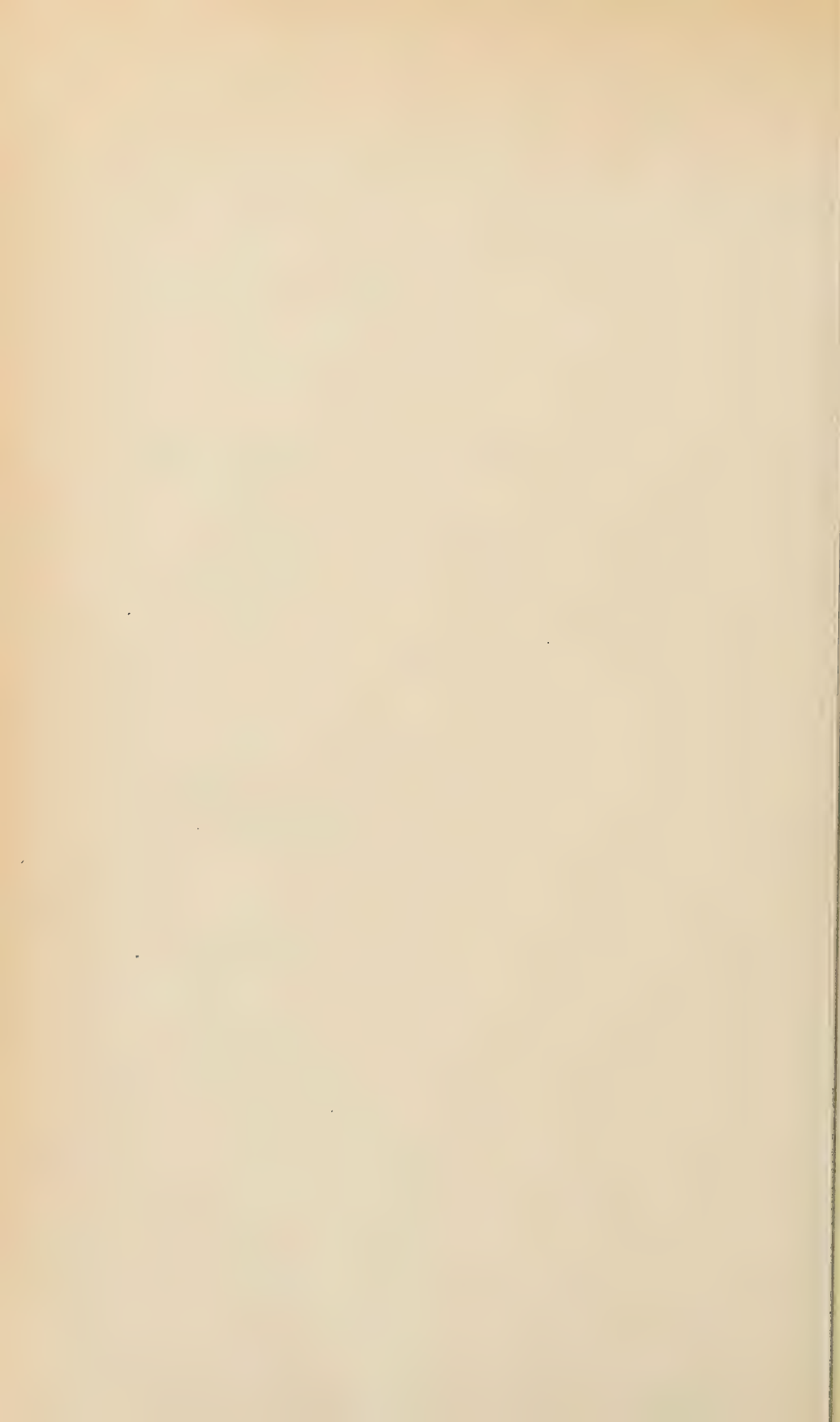


A Monsieur le Professeur Maurice AUBRY,

Professeur de Clinique oto-rhino-
laryngologique à la Faculté de
Médecine de Paris,
Oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital
Lariboisière,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qui m'a fait le grand
honneur d'accepter
la présidence de
cette thèse.

Très respectueusement.



A Monsieur le Docteur PILLIERE de TANOUARN,
Chef du Service O.R.L. du Centre Hospitalier
de Saint-Denis,

Qui m'a guidé pour la
réalisation de cette
thèse.

En gage de ma reconnais-
sance pour la bien-
veillance qu'il a tou-
jours eue à mon égard.

A ses collaborateurs,
Monsieur le Docteur RIGAULT,
O.R.L. Assistant des Hôpitaux de la Seine,

Monsieur le Docteur B. FOISSIN
O.R.L. Assitant de Consultation.



A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Externat des Hôpitaux de Paris,

Monsieur le Docteur GUEULETTE,

In memoriam.

Monsieur le Docteur P. de GRAGIANSKY,

Monsieur le Docteur LEMOYNE,

Monsieur le Professeur Agrégé A. ROSSIER,

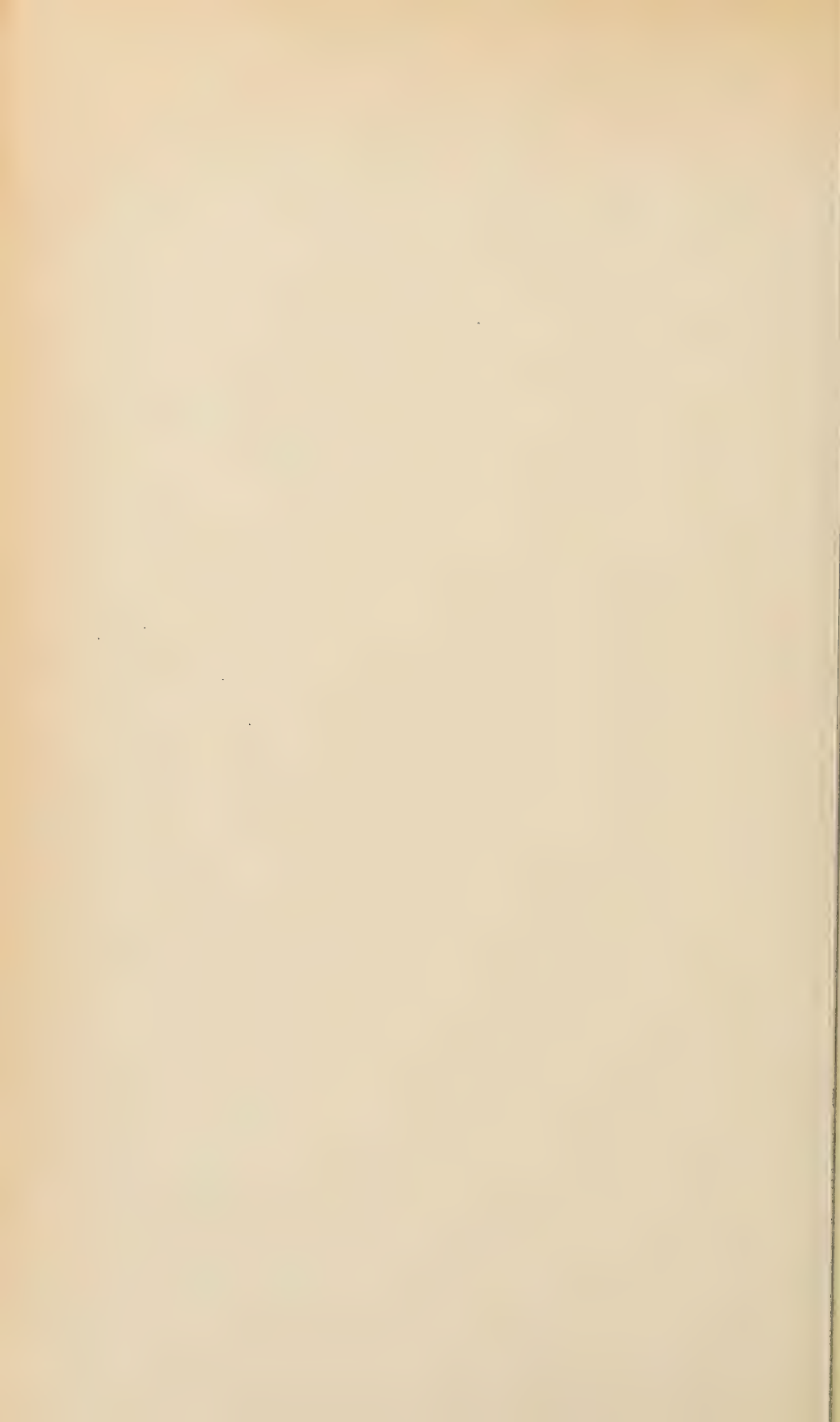
Monsieur le Professeur M. DEROT,

Monsieur le Professeur BROUET,

Monsieur le Professeur Agrégé Y. BOUVRAIN.

Internat des Hôpitaux de la Région de
Paris,

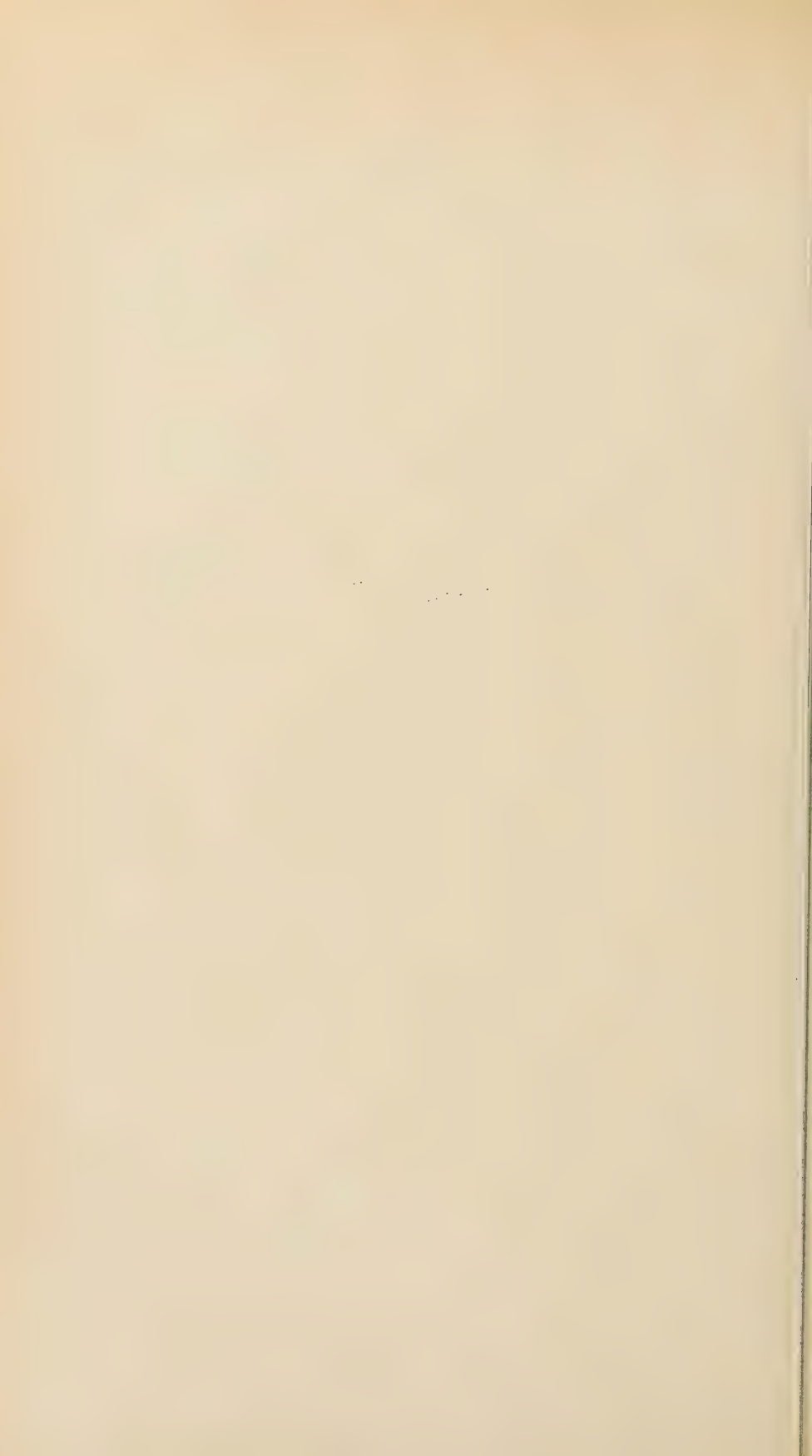
Monsieur le Docteur PILLIERE de TANOUARN,



CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PHARYNGITES CHEZ
LES ETHYLIQUES

A PROPOS D'UN ESSAI DE TRAITEMENT PAR
L'ASSOCIATION ARGININE - ACIDE MALIQUE

-:-:-



INTRODUCTION

- :-

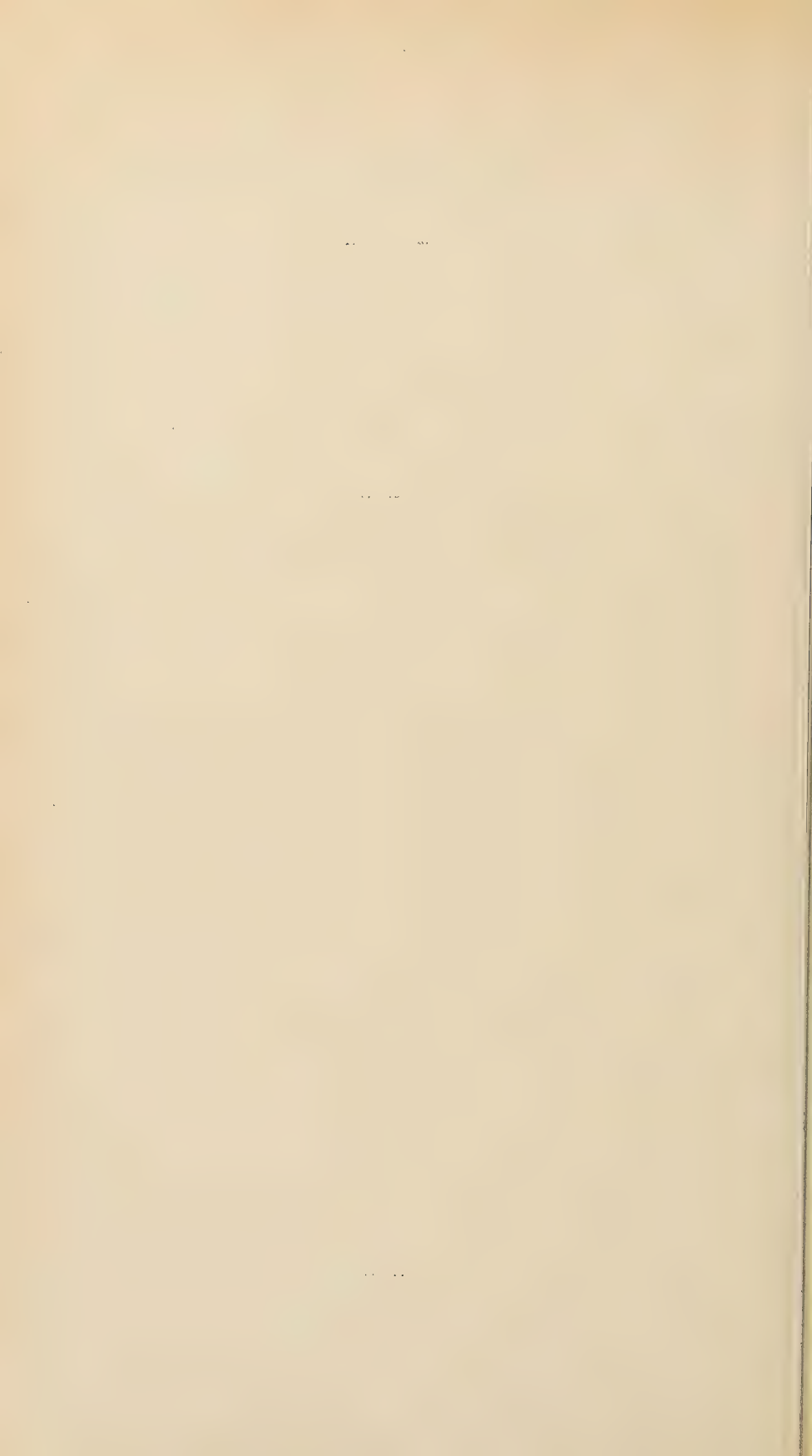
Les pharyngites présentent une fréquence particulière chez les éthyliques ainsi que de nombreux auteurs l'ont maintes fois souligné.

Ces pharyngites s'opposent en formes aiguës et chroniques.

Les premières relèvent d'une étiologie infectieuse virale ou microbienne, mais sont particulières lorsqu'elles surviennent sur ce terrain taré, a fortiori sur une pharyngopathie chronique, présentant une gravité locale et parfois générale, ainsi qu'une certaine tenacité devant la thérapeutique habituelle.

Les secondes où le terrain joue un rôle important et parfois prépondérant offrent un intérêt particulier chez l'éthylique ; ce sont surtout ces dernières qui retiendront notre étude.

- :-



ETUDE SEMEIOLOGIQUE

-:-

Leur classification n'est pas univoque et, avec R. MADURO, nous séparerons les pharyngites chroniques inflammatoires, des pharyngopathies congestives chroniques.

Les pharyngites chroniques inflammatoires si elles ne sont pas particulières à l'éthylisme sont d'une grande fréquence chez lui. On peut distinguer 3 tableaux cliniques :

- Les suppurations pharyngées chroniques d'origine naso-sinusienne, qui sont en fait des réactions de la muqueuse pharyngée à la suppuration naso-sinusienne, suppuration qu'il faut rechercher car le malade n'avoue pas toujours être un moucheur de pus, l'écoulement s'effectuant fréquemment et uniquement vers le cavum.

- La pharyngite chronique hypersécrétante qui est un écoulement muqueux du pharynx relevant volontiers d'une infection très atténuée des formations lymphoïdes tapissant la paroi pharyngée et le cavum, parfois favorisée par la présence de reliquats amygdaliens.

- Les pharyngites muco-purulentes congestives et hypertrophiques survenant volontiers après un long passé de pharyngite hypersécrétante, peuvent également apparaître primitives. Elles se caractérisent par la présence

de muco-pus sur la paroi pharyngée qui est rouge, rougeur débordant sur le voile, les piliers, l'amygdale, et surtout par la présence à la surface de la muqueuse du pharynx et du cavum de follicules lymphoïdes jaunâtres, hypertrophiés, en plus ou moins grande abondance.

Dans ces trois formes, qui répondent donc en fait à une infection focale, patente ou latente, le rôle de l'état trophique de la muqueuse pharyngée apparaît à l'évidence conditionnant l'intensité de la symptomatologie.

Les pharyngopathies congestives chroniques ont une symptomatologie univoque : le pharynx tout entier, les piliers, les amygdales ou leurs loges, la luette et généralement aussi le voile du palais sont uniformément rouges, voire écarlates. Cette rougeur peut déborder sur la muqueuse gingivale, jugale, s'accompagner d'une glossite dans les formes étendues.

Le fond de la gorge est propre : aucune sécrétion ne s'y trouve. Cet état n'entraîne pas habituellement de manifestations fonctionnelles, et c'est à l'examen systématique que la découverte en est faite.

Ces pharyngopathies déterminent cependant à la longue, l'apparition de petits troubles.

Beaucoup de ces malades sont des touseurs ; d'autres se plaignent d'une voix qui s'éraille, se détimbre ; d'autres éprouvent une certaine sensation de sécheresse bucco-pharyngée et le besoin de se désaltérer ; d'autres enfin, plus rarement cependant, accusent une

sensation d'irritation, parfois de cuisson pharyngée.

Ces pharyngites congestives chroniques représentent en fait de véritables pharyngites alcooliques bien que cet aspect clinique puisse relever d'étiologies diverses :

de facteurs locaux tels que :

- tabagisme
- obstruction nasale
- inhalation de poussières irritantes
- intolérance, en particulier à une prothèse dentaire

de facteurs généraux :

- pharyngite des colitiques
- des insuffisants hépato-biliaires
- pharyngites des diabétiques
- urémie
- endocrinopathies telles le myxoedème

L'éthylisme amène en fait à discuter le facteur général et le facteur local (R. MADURO).

"Le facteur d'irritation locale auquel on pense naturellement le plus volontiers est la chaleur, voire la vive cuisson, développée par le simple contact des boissons alcoolisées à la surface de la muqueuse : on pourrait certes expliquer ainsi la genèse des pharyngites des buveurs de marc et d'eau-de-vie ; mais, ce qui peut être vrai des boissons fortement alcoolisées, paraît douteux s'agissant des vins, dont la teneur en alcool n'excède pas 15 p.cent, et dont le contact ne semble guère irritant pour les muqueuses sur lesquelles ils s'écoulent.

Il nous semble beaucoup plus satisfaisant pour l'esprit de considérer ces réactions

congestives chroniques du pharynx - ainsi d'ailleurs que les oesophagites et les gastrites qui les accompagnent si souvent - comme des réactions d'intolérance.

Les caractères de la gastrite alcoolique paraissent d'ailleurs, dans leur ensemble, très démonstratifs de la vraisemblance de cette interprétation, en effet :

- on ne l'observe pas chez tous les alcooliques, mais seulement chez certains d'entre eux ;

- elle ne s'installe en général que tardivement, après de longues années d'abus ininterrompu de vin, souvent associé à des boissons "apéritives" et à des eaux-de-vie ;

- les brûlures qui la caractérisent se renouvellent ou se ravivent chaque fois que le sujet absorbe son vin ou son alcool, et aussitôt que celui-ci prend contact avec la muqueuse ;

- la suppression du vin et des boissons alcoolisées les fait disparaître aussi longtemps qu'elle se prolonge ;

- il leur suffit de quelques jours pour reparaître, lorsque l'alcoolique, cédant à son besoin, s'est remis à boire.

Cependant, quelle que soit l'importance que l'on puisse accorder aux facteurs locaux, on ne saurait négliger le rôle que doivent jouer en même temps les facteurs d'ordre général liés aux perturbations apportées à la nutrition des alcooliques par la gastrite et surtout par l'hépatite dégénérative qui sont, surtout la seconde, les conséquen-

ces habituelles de leur intoxication prolongée.

Il est en effet de notion courante que les atteintes profondes du parenchyme hépatique altèrent le trophisme de la peau et des muqueuses, que les cirrhotiques ont la peau sèche, la langue rouge et décapillée, que leur muqueuse bucco-pharyngée acquiert une coloration rouge vif, carminée.

Parmi ces perturbations, qui affectent de nombreux métabolismes, nous ne retiendrons ici que les carences vitaminiques, dont certaines sont connues pour retentir sur le trophisme de la peau et des muqueuses : carences de vitamine A, de vitamine B2 (lactoflavine), de vitamine PP (amide nicotinique), de vitamine C (acide ascorbique). On n'ignore du reste pas que ces carences sont, pour une grande part, des carences d'apport provoquées par l'inappétence habituelle des alcooliques ; mais il n'est pas besoin de rappeler qu'aux carences d'apport s'en joignent d'autres liées à l'hépatite dégénérative et à la diminution des sécrétions gastriques et intestinales : par exemple une carence de transformation du carotène en vitamine A par la cellule hépatique et une carence de stockage de cette vitamine par les cellules réticulo-endothéliales de Küpfer, ou encore une carence d'utilisation de la vitamine C et des vitamines du groupe B".

Le traitement des pharyngites chroniques chez les alcooliques apparaît donc relever essentiellement d'un traitement de l'état général du sujet, corrigeant ces perturbations métaboliques en cause.

L'étude de B. FOISSIN sur les pharyngites

chroniques diffuses de l'adulte, en dehors de toute notion étiologique précise, a bien mis en évidence le rôle du terrain : l'administration de l'association arginine-acide malique étant apparue comme une médication donnant des résultats satisfaisants dans 71 p.cent des cas traités.

L'experimentation portait sur 41 malades âgés de 6 à 74 ans. Six malades ont été exclus, soit qu'ils n'aient pas été revus, soit que les investigations cliniques n'aient pas semblé assez rigoureuses.

Les différentes formes cliniques des pharyngites chroniques étaient représentées de façon variable : pharyngites catarrhales, muco-purulentes, hypertrophiques (surtout au stade granuleux), pharyngites congestives, quelques pharyngites sèches.

La période d'évolution était variable, de un mois environ à 12 ans.

Surtout ont été étudiées les observations cliniques où, malgré une investigation sérieuse, aucune cause locale n'était découverte ; mais à titre comparatif des pharyngites chroniques ont été également traitées lorsqu'elles avaient des associations telles que : amygdalites cryptiques, paresthésie bucco-pharyngée, rhinite atrophique et sinusite maxillaire, irritation locale professionnelle par poussières.

Sur 35 malades, 25 résultats furent bons ou moyens.

Les caractères cliniques de la pharyngite, qu'il s'agisse d'une pharyngite catarrhale muco-purulente, hypertrophique, congestive ou sèche, n'ont pas semblé avoir une impor-

tance déterminante dans les résultats observés.

En fait, les résultats thérapeutiques obtenus ont été manifestement fonction de l'étiologie en cause.

Dans les cas où les lésions hépatiques étaient indiscutablement d'origine éthylique, on a constaté au bout de 10 à 15 jours une importante diminution du processus congestif du pharynx et du voile et le réflexe nauséeux, généralement très exagéré avant le traitement est toujours redevenu normal. Ces résultats ont été obtenus malgré la persistance d'une infection buccale permanente due à une denture toujours déplorable. En général, les chiffres des examens de laboratoire ont montré une amélioration biologique.

De même, un résultat excellent a été obtenu chez un malade présentant une pharyngite chronique congestive depuis 2 ans, et des troubles hépato-biliaires anciens. Deux mois après l'arrêt du traitement, le pharynx était normal, et il n'y avait eu aucune manifestation rhinopharyngée durant ces deux mois d'hiver, alors qu'auparavant, les poussées infectieuses étaient très fréquentes.

Les résultats ont toujours été excellents dans les cas où un facteur allergique semblait pouvoir être invoqué. Il faut rappeler à ce sujet que l'histamine provient de l'histidine par décarboxylation et que "dans l'accident allergique, le couple anticorps-antigène se fait dans l'intimité des cellules et aboutit à la libération de l'histamine qui cesse d'être combinée et enchaînée" (SAVY).

La thérapeutique s'est donc montrée active dans les cas de dysfonctionnement métaboli-

que, en particulier par atteinte hépatique, même très légère.

Tels sont les résultats cliniques obtenus par l'emploi de l'association acide malique-Arginine levogyre dans le traitement des pharyngites chroniques. Les améliorations et les guérisons en nombre appréciable, confirment l'importance étiologique des troubles nutritionnels hépatiques, des carences vitaminiques, et des troubles de l'élimination ammoniacale. Mais les quelques échecs enregistrés montrent bien que ces facteurs ne sont pas toujours seuls en cause.

Le système neuro-végétatif, par son action sur les glandes muqueuses joue certainement un rôle et s'imbrique fortement aux facteurs précédents. Ce rôle s'explique facilement par la richesse des plexus constitués par les anastomoses des nerfs glosso-pharyngien, pneumo-gastrique et sympathique.

Et, d'autre part, il est bien évident que toute pharyngite chronique diffuse ne peut être justifiable d'un traitement général que si l'on a pratiqué ou que l'on pratique conjointement :

- le traitement d'une affection causale au niveau du rhino-pharynx, si elle existe
- le traitement local, fait de soins locaux très variables selon les caractères et suivant les périodes de la pharyngite.

Lorsqu'une affection causale est certaine, son traitement peut presque à lui seul assurer la guérison de la pharyngite chronique, si celle-ci n'est pas trop ancienne. La thérapeutique générale apparaît alors comme adjuvant,

tendant à accélérer la reconstitution de la muqueuse par une stimulation organique générale.

Mais bien souvent, la pharyngite chronique réactionnelle à l'affection causale, nasale, sinusienne ou amygdalienne, a été négligée pendant des mois, sinon des années. Elle se manifeste sur un terrain particulier fonction des troubles organiques que nous avons étudiés. Le traitement d'une mauvaise perméabilité nasale ou d'une infection rhino-pharyngée n'assure pas une guérison constante de la pharyngite chronique, celle-ci continuant son évolution pour son propre compte.

B. FOISSIN conclut : "les pharyngites chroniques diffuses surviennent, dans la règle, sur un terrain particulier.

S'il faut traiter toute affection causale de voisinage, il ne faut pas oublier de rechercher très attentivement tous les facteurs plus ou moins pathologiques qui conditionnent ce terrain, et par conséquent la thérapeutique générale. C'est dire l'importance des renseignements fournis par le médecin traitant et la nécessité d'avoir recours dans bon nombre de cas au gastro-entérologue.

L'association Acide Malique-Arginine levo-gyre, bien tolérée par l'organisme, sans contre-indication majeure, de prescription aisée, nous a donné des résultats satisfaisants, parfois spectaculaires, dans 71 p.cent des cas traités. Ce qui représente, à notre avis, un succès appréciable dans le domaine souvent décevant du traitement des pharyngites chroniques.

Mais cette association, comme tout autre produit médicamenteux, n'a d'action réelle

que lorsque des indications thérapeutiques précises sont posées.

Agissant sur la régularisation du métabolisme cellulaire, la détoxication ammoniacale de l'organisme, favorisant la mise en réserve d'énergie sous forme d'acide adénosine-triphosphorique, sa prescription doit être réservée aux cas de pharyngites chroniques dans lesquelles existent d'une façon plus ou moins évidente, isolés ou associés :

- des lésions de la cellule hépatique,
- des troubles intestinaux (en particulier colitiques)
- des troubles de l'uréogénèse
- des troubles carentiels".

Les pharyngites chez les éthyliques nous ont paru offrir les conditions électives pour apprécier le rôle du métabolisme général sur la trophicité de la muqueuse pharyngée.

Les pharyngites congestives chroniques relevant essentiellement de perturbations de ce métabolisme général, en dehors de tout facteur infectieux notable, ont donc été seules retenues pour étudier expérimentalement l'efficacité d'un traitement ayant uniquement, pour but de rétablir l'état général du sujet.

A la lumière de ces conceptions pathogéniques nous avons été amenés dans le Service O.R.L. du Centre Hospitalier de Saint-Denis, à utiliser l'association Arginine-Acide Malique dont les actions biochimiques multiples remplissent un rôle fondamental dans le métabolisme général.

ETUDE BIOCHIMIQUE

--:-

ROLE DE L'ARGININE

L'arginine est un acide aminé basique ; il ne fait pas partie des acides aminés essentiels, bien que ce soit un constituant universel des protéines, formant jusqu'à 90 p. cent de certains d'entre eux (protamines).

Son catabolisme est catalysé par 2 enzymes :

- l'arginase qui l'hydrolyse en ornithine et isourée formant ainsi le maillon terminal du cycle uréogénétique de KREBS
- la transamidinase qui est une phérase réalisant le transfert du radical amidine de l'arginine sur une autre substance. Ainsi le glycocolle est converti en glycocyamine, substance méthylée en créatine par le système méthionine-transméthylase.
- l'Arginine joue ainsi un rôle important dans les fonctions de détoxication hépatique. Dans les 2 cas l'Arginine est transformée en Ornithine.

.. Dans le cycle uréogénétique de KREBS et HENSELEIT l'arginine joue le rôle capital, en conjugaison avec l'ornithine et la citrulline.

L'utilisation thérapeutique de l'arginine

dans les comas hépatiques (GREENSTEIN et coll.), si elle a permis d'obtenir des résultats inespérés, est vite apparue limitée.

GREENSTEIN et coll. ont montré l'inefficacité de l'Arginine vis-à-vis de l'intoxication ammoniacale expérimentale, lorsque les animaux sont soumis préalablement à une hépatectomie partielle.

L'intérêt de l'association Arginine-Acide Malique a été mise en évidence par l'expérimentation de R. NORDMANN, HECHT et POTTET.

Le rôle protecteur dans l'intoxication ammoniacale (par le Bicarbonate d'Ammonium) chez les Rats d'une part de l'Arginine et d'autre part de l'association Arginine-Acide Malique, met en évidence la supériorité de cette dernière thérapeutique dans l'abaissement des taux d'ammoniémie.

Les espérances expérimentales ont été confirmées par l'étude clinique de M. CACHIN dans le traitement des comas hépatiques graves par l'association Arginine-Acide Malique.

ROLE DE L'ACIDE MALIQUE

Celui-ci a bien été précisé par R. NORDMANN dans l'hyperamoniémie des grandes insuffisances hépatiques.

"L'Acide Malique, pour sa part, est un constituant du cycle tricarboxylique, dont le métabolisme par l'intermédiaire de ce cycle, couplé avec les réactions de phosphorylation oxydative, fournit de nombreuses liaisons riches en énergie utilisables pour la synthèse de l'A.T.P.

En l'absence d'inhibition des réactions du cycle tricarboxylique et des processus associés de phosphorylation oxydative, l'Acide Malique représente donc une excellente source d'énergie, permettant la synthèse d'A.T.P., utilisable, en particulier, pour permettre le déroulement du cycle de l'uréogénèse.

Au cours de l'insuffisance hépatique sévère avec intoxication ammoniacale, cependant, les blocs métaboliques empêchent certaines des réactions intervenant au cours du métabolisme de l'Acide Malique par l'intermédiaire du cycle tricarboxylique.

La première étape du métabolisme de l'Acide Malique est représentée par sa déshydrogénation en Acide Oxalo-Acétique et semble s'effectuer normalement au cours de l'insuffisance hépatique. Les protons et les électrons libérés lors de cette déshydrogenation sont transférés sur le diphosphopyridine-nucléotide (DPN), qui, en raison de la lésion de la chaîne respiratoire décrite par WEDDING et VINES, s'accumulerait sous forme de DPN réduit, s'il n'existait un autre mécanisme de réoxydation de ce nucléotide, que nous envisagerons plus loin.

L'Acide Oxalo-Acétique, résultant de la déshydrogénation de l'Acide malique, se situe à un carrefour métabolique essentiel (KREBS).

Il subit normalement, en effet, trois destins : condensation avec l'Acétyl-Coenzyme A aboutissant à la formation d'Acide Citrique ; décarboxylation s'effectuant essentiellement par la voie de Utter et Kurahashi, et conduisant à l'Acide Pyruvique ; enfin, transamination avec l'Acide Glutamique aboutissant à la formation d'Acide α -Cétoglutarique et

d'Acide Aspartique.

Cette dernière voie est essentielle chez l'homme. Si l'inhibition de la décarboxylation oxydative de l'Acide Pyruvique décrite par De SHEPPER au cours de l'insuffisance hépatique crée une carence relative en Acétyl-Coenzyme A et diminue ainsi la fraction de l'Acide Oxalo-Acétique donnant naissance à l'Acide Citrique, les deux autres voies restent ouvertes. Elles aboutissent toutes deux à l'Acide α -Cétoglutarique, la dernière directement, la seconde par l'intermédiaire de l'Acide Pyruvique, dont la décarboxylation oxydative est inhibée, mais qui peut se transaminer avec l'Acide Glutamique, donnant ainsi de l'Alanine et de l'Acide α -Cétoglutarique.

Alors que la décarboxylation oxydative de l'Acide α -Cétoglutarique est inhibée du fait de l'insuffisance hépatique (De SHEPPER), une autre voie métabolique essentielle de cet acide reste ouverte, à savoir la fixation d'ammoniaque au cours de la réaction d'amination réductrice. Cette amination, catalysée par la glutamo-déshydrogénase, enzyme dont l'activité est considérable, est remarquable par le fait qu'elle ne nécessite pas d'A.T.P. Elle aboutit à la formation d'acide glutamique et s'accompagne d'une réoxydation du DPN réduit, si bien que le couplage de cette réaction avec la déshydrogénation de l'acide Malique évite l'accumulation du DPN réduit.

Grâce à ce couplage, l'Acide Malique occupe une position privilégiée dans la détoxication ammoniacale, qu'il rend possible malgré l'existence des blocs métaboliques décrits précédemment. Il fournit, en effet, en même temps que l'acide α -cétoglutarique par les voies envi-

sagées plus haut, le DPN réduit, qui est indispensable à l'action de l'Acide α -cétoglutarique sur la détoxication ammoniacale.

On peut donc conclure :

Bien qu'il persiste encore une part importante d'hypothèses dans les considérations que nous venons d'exposer, il est ainsi vraisemblable que l'Acide Malique agit au cours de l'insuffisance hépatique en permettant la détoxication ammoniacale par l'ensemble de réactions :

(1) Acide Malique + DPN $\longrightarrow$ Acide Oxalo-Acétique + DPN réduit

(2) Acide Oxalo-Acétique + Acide Glutamique $\longrightarrow$ Acide aspartique + Acide α -cétoglutarique

(3) Acide α -cétoglutarique + NH_3 + DPN réduit $\longrightarrow$ Acide glutamique + DPN

L'Acide glutamique, consommé dans la réaction 2, est régénéré dans la réaction 3 tandis que le DPN réduit formé au cours de la réaction 1, est réoxydé grâce à la réaction 3 et peut donc à nouveau être utilisé pour une nouvelle déshydrogénation de l'Acide Malique (réaction 1).

La réduction du taux d'ammoniaque intracellulaire sous l'influence de ce mécanisme aboutirait à la suppression des lésions biochimiques siégeant au niveau de la chaîne respiratoire et de la décarboxylation oxydative des acides pyruvique et α -cétoglutarique. Cette suppression aurait pour conséquence le démarrage du cycle tricarboxylique et des réactions de phosphorylation oxydative.

L'A.T.P., synthétisé grâce à ces réactions, peut être alors utilisé notamment pour le déroulement du cycle de l'uréogénèse sur lequel agit également l'Arginine.

On peut expliquer ainsi la synergie d'action entre Arginine et Acide Malique mise en évidence expérimentalement et les résultats thérapeutiques obtenus au cours de l'insuffisance hépatique en associant ces deux substances (CACHIN)".

ROLES RESPECTIFS DE L'ACIDE MALIQUE ET DE CERTAINES VITAMINES

Les pharyngites chroniques réagissent, de façon bien inconstante il est vrai, à l'administration de vitamines hydrosolubles, notamment les vitamines du groupe B. Ces vitamines agissent dans l'organisme en s'incorporant sous forme de coenzymes ; ainsi la vitamine B1 agit sous forme de co-carboxylase, la vitamine PP sous forme de diphosphopyridine - nucléotide ou de triphosphopyridine - nucléotide, la vitamine B2 sous forme de co-enzymes flaviniques et la vitamine B6 à l'état de phosphate de pyridoxal.

Ces divers co-enzymes catalysent les réactions du cycle tricarboxylique ainsi que les transaminations. L'inconstance de l'efficacité thérapeutique des vitamines dans les pharyngites congestives chroniques pourrait s'expliquer par un défaut de substrat que pallierait l'administration d'Acide Malique.

ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE

-:-

L'étude a été pratiquée dans le Service O.R.L. du Docteur PILLIERE de TANOUARN au Centre Hospitalier de Saint-Denis.

Ces malades avaient été hospitalisés pour des affections diverses, mais étaient tous des éthyliques avérés. C'est sur la notion formellement établie d'éthylisme important que l'examen du pharynx a été effectué.

Dans ces conditions nous avons decouvert une forte proportion de pharyngopathies congestives chroniques. Ainsi sur 45 malades éthyliques avérés hospitalisés, 16 ont été trouvés porteurs d'une pharyngite chronique congestive soit une proportion de 35,5 p.cent. Trois malades ont dû être éliminés étant sortis sans avoir été revus.

Chaque malade a subi un examen complet appréciant :

- l'importance de la pharyngite
- l'importance du réflexe nauséeux
- l'état clinique du foie
- le type et l'importance de l'intoxication alcoolique
- l'existence de facteurs associés :
 - mauvais état dentaire : caries, pyorrhée alvéolo-dentaire
 - tabagisme : importance et type.

Enfin un bilan humoral a été pratiqué avant et après l'institution d'un traitement soit buccal, soit intraveineux par l'association arginine-acide malique, d'une durée fixe de 10 jours ; durée courte certes mais nécessitée par l'obligation de ne pas maintenir indument les hospitalisations.

Les examens pratiqués ont été :

- Avant le traitement :
 - dosage de l'urémie et de la glycémie
 - étude du taux de prothrombine
 - dosage du cholestérol sanguin
 - épreuves de floculation hépatiques
 - dosage de la protidémie et étude du rapport albumine-globuline
- Après traitement le bilan a été pratiqué à nouveau, hormis le dosage de la glycémie et de l'urémie.

Le traitement par voie orale a consisté en l'absorption avant chacun des 3 repas d'une ampoule buvable de 20 ml de Rocmaline contenant :

Acide Malique	1,5 g
L -Arginine monochlorhydrate	0,5 g
Excipient aromatisé qsp	20 ml

Le traitement par voie intra-veineuse a utilisé l'injection quotidienne de 1 ou 2 ampoules de 10 ml de Rocmaline contenant :

Acide Malique	0,70 g
L-Arginine monochlorhydrate	0,67 g
Na OHqsp pH 7,35	pour 10 ml

13 observations ont ainsi été recueillies.

OBSERVATION 1

MO... Moh.. homme de 66 ans, manoeuvre.
Malade bien connu des infirmières pour ses nombreux séjours hospitaliers, presque tous motivés par un état de pre-delirium tremens plus ou moins marqué.

Il est à nouveau hospitalisé le 13 mars 1962 pour un état de pre-delirium avec agitation importante, mais sans signes neuro-végétatifs graves.

Le malade avoue d'ailleurs une intoxication journalière et habituelle de 2 à 4 litres de vin rouge.

Lorsqu'on voit le malade, il reçoit outre une réhydratation buccale et intraveineuse, associée à des calmants, un cocktail vitaminique per os B1 - B6 - B12 - C, terramycine 500 mg intra-veineuse, pénicilline 4 millions intra-musculaire.

A l'examen, le pharynx est uniformément rouge vif ; cette rougeur déborde largement sur le voile, les piliers, l'amygdale, les joues et s'accompagne d'une glossite.

Un réflexe nauséux important gêne l'examen, enfin la voix est détimbrée.

On note encore un tabagisme important et un mauvais état dentaire.

Le foie ne déborde pas les fausses côtes.
Le bilan humoral pratiqué le 16.3.62 est le suivant :

urémie : 0,25 g/l

taux de prothrombine : 63 p.cent

Bilan hépatique :

- cholestérol : 2,50 g/l
thymol : 10 unités Vernes
Hanger et Gros : positifs
Protidémie : 73 g/l
Sérine : 34 g/l
Globuline : 39 g/l - rapport à 0,87

L'atteinte hépatique est biologiquement importante. Un traitement intraveineux d'une ampoule par jour pendant 10 jours est institué.

Le résultat est excellent puisque toute la muqueuse bucco-pharyngée a repris une teinte normale en 10 jours, seule persiste la glosite, la voix n'apparaît pas modifiée.

Un nouveau bilan des fonctions hépatiques pratiqué le 4.4.62 montre un fléchissement :

taux de prothrombine : 36 p.cent
cholestérol total : 1,11 g estérifié : 0,62 g
thymol : 10 unités Vernes
Hanger et Gros : positifs
Protides : 76 g
Sérine : 32 g Globuline : 44 g Rapport 0,73

La pharyngite importante correspondait à une insuffisance hépatique nette.

Aucun incident thérapeutique.

° °

OBSERVATION 2

DE... Geo... homme de 48 ans, chauffeur de chaudière.

Admis le 13 février 1962 pour hyperthermie. Le malade est trouvé porteur d'une cirrhose atrophique ascitique.

Un éthylysme, avec une consommation habituelle de 3 litres de vin rouge, est avoué.

Le traitement comprend Cortancyl et vitamine K1 parentérale. Des antibiotiques ont été prescrits pour la poussée thermique lors de l'admission.

Le pharynx est rouge, rougeur atteignant également le voile et les loges amygdaliennes ; le réflexe nauséux est normal.

Le malade est non fumeur, ses dents sont en bon état.

Le bilan humoral pratiqué le 12 mars 1962 est :

- urée : 0,30 g glycémie : 1,29 g
- taux de prothrombine : 44 p.cent
- cholestérol : 1,82
- thymol : 12 unités Vernes
- Hanger et Gros : positifs
- Protides : 70 g
- Serine : 27 g Globuline : 43 g Rapport 0,60

Le traitement consiste en 10 ml intra-veineux par jour.

Le résultat est moyen, si le pharynx a repris une coloration normale, les loges amygdaliennes restent rouges.

Un nouveau bilan humoral est pratiqué le 9.4.62 :

- taux de prothrombine : 50 p.cent
- cholestérol : 1,74 g

- thymol : 13 unités Vernes
- Hanger et Gros : positifs
- protides : 70 g
- Serine : 30 g Globuline : 40 g Rapport 0,75

L'atteinte hépatique est là encore patente.
Aucun incident thérapeutique.

°°°

OBSERVATION 3

VA... Hyp..., homme de 59 ans, retraité du gaz.

Hospitalisé le 17 mars 1962 pour atteinte de l'état général récente, s'accompagnant d'un amaigrissement non chiffré de plusieurs kilos.

La radiographie révèle un bulbe mal injecté, un aspect oedémateux des plis de l'antre. Le malade ne se plaint que de quelques dyspepsies. Un traitement d'épreuve antiulcéreux est envisagé.

Le sujet n'avoue qu'une absorption quotidienne d'un litre de vin rouge, son aspect est évocateur d'éthylisme, visage haut en couleur, logorrhée, tremulations.

Lorsqu'on voit le malade il ne reçoit encore aucun traitement.

Il présente une pharyngite érythémateuse sans aucun signe subjectif, limitée au pharynx et à la luette.

Le réflexe nauséeux est vif. Un tabagisme important est associé : 80 grammes de tabac par

semaine ; les dents sont en mauvais état.

Le foie déborde le rebord costal de 3 travers de doigt.

Le bilan humoral pratiqué le 19.3.62 est le suivant :

- urée : 0,30 g glycémie : 1,79 g
- taux de prothrombine : 100 p.cent
- cholestérol total : 1,90
estérifié : 1,1
- thymol : 4 unités Vernes
- Hanger et Gros : négatifs
- protides : 73 g
- serine : 44 - Globuline : 29 Rapport 1,52

Le traitement consiste en 2 injections intra-veineuses de 10 ml chacune par jour. Après 10 jours on ne note aucune différence.

Un nouveau bilan humoral le 3.4.62 est pratiqué :

- Taux de prothrombine : 100 p.cent
- Cholestérol : total : 2,85 g
estérifié : 2 g
- Thymol : 2 unités Vernes
- Hanger et Gros : négatifs
- Protides : 95 g
- Serine : 58 g - Globuline : 37 g Rapport 1,57

Le résultat doit être considéré comme un échec. Cependant 2 faits doivent être notés :

- d'une part l'insuffisance hépatique n'est pas prouvée dans ce cas
- d'autre part au 3e jour du traitement le malade a présenté une diarrhée importante, rebelle à la thérapeutique, expliquant par une hémococoncentration l'hyperprotidémie et l'hypercholestérolémie du dernier bilan humoral.

Le traitement est l'absorption per os de 3 ampoules buvables par jour.

Le résultat est bon : la gorge est normale.

Le 2e bilan humoral est effectué le 2.4.62 :

- Taux de prothrombine : 100 p.cent
- Cholestérol : total : 2,5 g estérifié : 1 g
rapport 40 p.cent
- thymol : 4 unités Vernes
- Hanger et Gros : négatifs
- Protides : 78 g
- Sérine : 46 g Globuline 32 g Rapport 1,43

Pour un bon résultat, aucun incident thérapeutique.

o°o

OBSERVATION 5

RA... And.... homme âgé de 69 ans, ébéniste.

Malade hospitalisé pour altération de l'état général, en fait atteint de troubles psychiques avec idée de persécution.

Ethylisme avoué de 1,5 litre de vin rouge.
Antécédent de tuberculose pulmonaire en 53 et 56.

Le malade est déjà traité par voie buccale par vitamine B1-B6-C.

A l'examen pharyngite érythémateuse, débordant sur le voile, la face muqueuse des joues. Mais on note une déviation de cloison importante, du muco-pus au cavum. Le réflexe nauséeux est normal ; la voix est éraillée, le malade est d'ailleurs porteur d'une laryn-

gite chronique.

Fumeur, consomme 20 cigarettes par jour ;
édenté complet.

Le foie déborde de 2 travers de doigt,
très ferme.

Le bilan humoral du 21.3.62 est le suivant :

- urée : 0,40 g glycémie : 1,28 g
- taux de prothrombine : 84 p.cent
- cholestérol : total 2,40 g Rapport 71 p.cent
estérifié 1,70 g
- thymol : 20 unités Vernes
- Hanger et Gros : négatifs
- protidémie : 65 g
- Sérine : 40 g - Globuline : 25 g Rapport 1,6

Le traitement est l'injection intraveineuse d'une ampoule de 10 cc par jour. On ne note qu'une légère amélioration après 10 jours de traitement.

Le bilan humoral du 6.4.62 est le suivant :

- taux de prothrombine : 60 p.cent
- cholestérol total : 2,35 estérifié : 1,43
rapport 61 p.cent
- thymol : 10 unités Vernes
- Hanger et Gros : négatifs
- Protidémie : 79 g
- Sérine : 51 g - Globuline : 28 g Rapport 1,82

Bien qu'il existe un facteur mécanique et infectieux la pharyngite a été améliorée, sans incident thérapeutique.

OBSERVATION 6

LU... Ray... femme de 44 ans, manutentionnaire.

Hospitalisée le 19 décembre 1961 pour cirrhose atrophique. Avoue un éthylysme de 1 litre de vin rouge par jour.

Elle a reçu pendant 2 mois 500 mg per os de Vitamine B1.

A l'examen, pharynx et voile sont rouges ; le réflexe nauséux est normal. La malade ne fume pas, elle est atteinte de pyorrhée alvéolo-dentaire. Son foie est petit, ptosé, l'ascite est en voie de régression.

Le bilan humoral du 19.12.61 était :

- urée : 0,15 g glycémie : 1,45 g
- taux de prothrombine : 56 p.cent
- cholestérol : total 1 g Rapport 60 p.cent
estérifié 0,60
- thymol : 20 unités Vernes
- Hanger et Gros : positifs
- Protidémie : 71 g
- Sérine : 29 g - Globuline : 42 g Rapport 0,69

Le traitement a utilisé l'injection intraveineuse d'une ampoule de 10 ml par jour.

Le résultat a été une nette amélioration de l'état local.

Le bilan pratiqué le 4.4.62 était peu modifié :

- Taux de prothrombine 36 p.cent
- Cholestérol : 0,95 g
- thymol : 22 unités Vernes
- Hanger et Gros : positifs
- Protidémie : 79 g

- Sérine : 35 g - Globuline : 44 g
Rapport : 0,80

Aucun incident thérapeutique n'a été noté.

°°°

OBSERVATION 7

BO... Jos... homme de 78 ans, ancien charretier.

Hospitalisé le 16 février 1962 pour pneumopathie aiguë fébrile. L'évolution est rapidement régressive sous antibiotiques.

Le malade présente l'habitus de l'éthylique et avoue une intoxication par 2 à 3 litres de vin rouge par jour.

A l'examen on découvre une pharyngite rouge, s'accompagnant d'une rougeur des loges amygdaliennes. Le réflexe nauséeux est vif.

Un tabagisme se surajoute, avec une consommation de 20 cigarettes par jour ; les dents sont en mauvais état.

Le bilan hépatique est pratiqué le 21.3.62 :

- Urée : 0,45 g Glycémie : 1,04 g
- Taux de prothrombine : 100 p.cent
- Cholestérol : total 1,80 g rapport 55 p.
 estérifié 1 g cent
- Thymol : 4 unités Vernes
- Hanger et Gros : positifs
- Protidémie : 68 g
- Sérine : 34 g Globuline : 34 g Rapport : 1

Le traitement prescrit est la prise aux 3

repas d'une ampoule buvable de 20 ml.

Quelques brûlures urinaires sont observées, elles correspondent à une infection à colibacilles.

Le résultat est bon, la gorge ayant une coloration normale, seules les loges amygdaliennes paraissent encore légèrement érythémateuses. Pas d'incident thérapeutique.

° ° °

OBSERVATION 8

RE... Fer... homme de 74 ans, ancien tourneur-décolleteur.

Hospitalisé le 1er mars 1962

Consomme 2 litres de vin par jour.

Il reçoit pour traitement un hydrosol polyvitaminé, de l'Anabolin, du calcium.

A l'examen, on note un état congestif net du pharynx, du voile, des loges amygdaliennes. Le réflexe nauséux est très vif.

Le malade est fumeur et consomme 40 g de tabac par semaine. Ses dents sont en mauvais état.

Le foie n'est pas palpable.

Le bilan humoral est effectué le 17.3.62 :

- Urée : 0,25 g - Glycémie : 0,95 g
- taux de prothrombine : 62 p.cent
- cholestérol : 1,54 g estérifié : 1,25 g
- Thymol : 6 unités Vernes
- Hanger et Gros : positifs
- Protides : 71 g

- Albumine : 36 g - Globuline : 35 g
Rapport 1,03

Le malade reçoit pour traitement une injection intra-veineuse quotidienne d'une ampoule de 10 ml.

Le résultat est moyen car le pharynx reste légèrement érythémateux, par contre le réflexe nauséeux redevient normal.

Le 2e bilan humoral du 2.4.62. est le suivant :

- taux de prothrombine : 60 p.cent
 - cholestérol total : 1,60 g estérifié : 0,50 g
 - thymol : 4 unités Vernes
 - Hanger : négatif - Gros : positif
 - protides : 66 g
 - albumine : 33 g globuline : 33 g
- Rapport 1

Le résultat moyen obtenu sur la pharyngite contraste avec le retour à une intensité normale du réflexe nauséeux. Aucun incident thérapeutique n'a été noté.

o°o

OBSERVATION 9

LEB... Cons... homme de 56 ans, balayeur.

Hospitalisé le 6.3.62 pour pre-delirium tremens avec délire important, agitation, mais signes neuro-végétatifs modérés.

L'éthylisme avoué est de 2 à 3 litres de vin rouge par jour.

Le traitement comporte outre la réhydratation, les sédatifs, les antibiotiques (Pénicilline-Streptomycine) de l'Ultralevure, de la vitamine B1.

Le malade présente une pharyngite érythémateuse intense atteignant en outre le voile, les piliers et loges amygdaliennes. Le réflexe nauséeux est normal.

Un tabagisme est associé : le malade fume 30 cigarettes par jour ; ses dents sont en mauvais état.

Le foie est hypertrophié, débordant le rebord costal de 3 travers de doigt.

Le traitement prescrit est l'injection intra-veineuse biquotidienne d'une ampoule de 10 ml.

Le bilan pratiqué le 7.3.62 révèle :

- urée : 0,25 g glycémie : 1,21 g
- taux de prothrombine : 72 p.cent
- cholestérol : 2,85
- thymol : 8 unités Vernes
- Gros et Hanger : négatifs
- Protides : 83 g
- Albumine : 50 g Globuline : 39 g
- Rapport : 1,28

Le résultat obtenu est excellent, la gorge est normale. Aucun incident thérapeutique n'est intervenu.

OBSERVATION 10

BE... Val... homme de 55 ans.

Ethylique avouant une consommation de 2 litres de vin par jour, la prise quotidienne d'un verre de rhum le matin.

Il est examiné pour une paresthésie pharyngée. Son pharynx, son voile, les loges amygdaliennes sont rouges, congestifs.

Il fume 120 g de tabac par semaine, ses dents sont en mauvais état.

Le foie hypertrophié déborde de 3 travers de doigt.

Le traitement est institué per os : 3 ampoules buvables de 20 cc par jour.

Le bilan humoral du 20.3.62 est le suivant:

- Glycémie : 1,73 g Urée : 0,45 g
- taux de prothrombine : 72 p.cent
- Cholestérol total : 1,66 g Rapport 66 p.cent
estérifié : 1,11 g
- Thymol : 4 unités Vernes
- Hanger et Gros : négatifs
- Protidémie : 73 g
- Albumine : 45 g Globuline : 28 g
Rapport : 1,66

Aucune amélioration subjective ni objective n'est notée ; il n'y a pas d'incident thérapeutique.

OBSERVATION 11

CR... Cha... homme de 60 ans.

Hospitalisé le 27 février 1962 pour pre-delirium tremens, pour lequel il reçoit le traitement habituel. Ce pre-delirium est l'occasion d'une décompensation d'une cirrhose qui devient ascitique. Le malade avoue un éthy-lisme de 3 litres de vin par jour.

Il reçoit lorsqu'on le voit : Bécozyme, Cortancyl 25 mg par jour, une perfusion quotidienne de 500 ml d'Arginine-Glucose.

A l'examen on note une pharyngite congestive importante : pharynx, voile, loges amygdaliennes, face interne des joues sont rouges ; de plus une glossite est associée.

Le malade ne fume que 2 ou 3 cigarettes par jour, mais ses dents sont en mauvais état.

Enfin, il présente une cirrhose atrophique ascitique.

Le bilan humoral du 28.2.62 est :

- Urée : 0,20 g Glycémie : 1,06 g
- taux de prothrombine : 42 p.cent
- cholestérol : 0,80
- thymol : 16 unités Vernes
- Hanger et Gros : très positifs
- Protides : 52 g
- Albumine : 17 g Globuline : 35 g
- Rapport : 0,49

On ajoute au traitement une injection intra-veineuse quotidienne de 10 cc de l'association Acide Malique-Arginine.

Le résultat est excellent, le pharynx a re-

pris une coloration normale, seule la glosite persiste. Le réflexe nauséux reste vif.

Le 2e bilan humoral est pratiqué le 2.4.62

- Taux de prothrombine 46 p.cent
- Cholestérol total 1,14 g - estérifié moins de 0,40
- Thymol 6 unités Vernes
- Hanger et Gros : positifs
- Protides : 68 g
- Albumine : 92 g - Globuline 39 g
Rapport 0,75

La franche régression de la pharyngite congestive s'est accompagnée d'une légère amélioration des tests hépatiques : il n'y a pas eu d'incident thérapeutique.

°°

OBSERVATION 12

TO... Gab... homme de 54 ans, cantonnier

Hospitalisé pour insuffisance cardiaque, décompensation d'une mitralite associée à une insuffisance aortique.

Avoue un éthylysme ancien important, dépassant 2 litres de vin par jour, serait sobre depuis 2 ans.

Son traitement est fondé sur la digitaline et le tromexane.

Bien que l'intoxication éthylique soit abandonnée depuis 2 ans, il existe néanmoins une pharyngite modérée atteignant les loges amygdaliennes et la luette. Le réflexe nau-

séieux est normal.

Le malade ne fume que 2 cigarettes par jour ; ses dents sont en mauvais état.

Le foie hypertrophié déborde le rebord costal de 3 travers de doigt.

Le bilan humoral est pratiqué le 19.3.62

- Urée : 0,25 g - Glycémie 1,10 g
- Taux de prothrombine n'est pas significatif le malade recevant des anticoagulants.
- Cholestérol total 1,54 g - estérifié 1,10 g
Rapport 71 p.cent
- Thymol : 12 unités Vernes
- Hanger et Gros : négatifs
- Protides : 58 g
- Albumine : 29 g - Globuline 29 g
Rapport 1

Le traitement est institué par voie buccale : 3 ampoules de 20 ml par jour.

Le résultat est excellent, la gorge redevenant normale.

Le 2e bilan humoral est du 6.4.62

- Cholestérol total 1,90 g estérifié 1,05 g
- Thymol : 4 unités Vernes
- Hanger et Gros : négatifs
- Protides : 74 g
- Sérine : 46 g - Globuline : 28 g -
Rapport 1,6

L'excellent résultat clinique s'est doublé d'une franche amélioration des tests hépatiques, et ce sans incident thérapeutique.

OBSERVATION 13

BO... Hen..., homme de 62 ans, emballleur

Hospitalisé le 2.12.61 pour une fracture de Dupuytren droite : le malade a présenté lors de son entrée un pre-delirium tremens. Il avoue boire 3 à 5 litres de vin blanc chaque jour.

Il reçut des extraits hépatiques per os jusqu'au 7.2.62, puis du Bécodyme.

Il présente une pharyngite érythémateuse modérée atteignant le voile et les loges amygdaliennes. Le réflexe est vif.

Le bilan hépatique du 17.3.62 est le suivant :

- Urée : 0,30 g glycémie : 1,14 g
- Taux de prothrombine : 100 p.cent
- Cholestérol total : 1,80 g estérifié : 1,25 g
Rapport 70 p.cent
- Thymol : 4 unités Vernes
- Hanger et Gros : négatifs
- Protides : 58 g
- Albumine 36 g - Globuline : 22 g
Rapport 1,6

Le traitement est institué par voie buccale : 3 ampoules buvables par jour.

Le résultat est moyen : la pharyngite a nettement régressé, mais il persiste un certain degré d'érythème. Le réflexe nauséux est également moins vif.

Le 2e bilan humoral est effectué le 6.4.62

- Taux de prothrombine : 60 p.cent
- Cholestérol total 2,10 g - estérifié 1,43 g
Rapport 68 p.cent

- Thymol 4 unités Vernes
- Hanger et Gros : négatifs
- Protidémie : 78 g
- Sérine : 51 g - Globuline 27 g -
Rapport 1,90

Le résultat observé est moyen, à noter la discrétion ou même l'absence de perturbation des tests hépatiques malgré une intoxication éthylique importante; pas d'indiment thérapeutique.

Treize malades ont donc ainsi été retenus pour l'étude statistique. Cinq résultats furent excellents, 5 moyens, la guérison étant incomplète, 1 malade fut très peu amélioré, enfin il y a eu 2 échecs thérapeutiques.

Si l'on considère les résultats excellents et moyens on arrive à 10 bons résultats sur 13 malades suivis, soit une proportion de 77 p.cent des cas.

Aucun incident ne paraît dû à la thérapeutique. Une diarrhée aiguë semble être en relation avec l'affection qui a motivé l'hospitalisation du malade, des brûlures à la miction chez un malade ont été rapportées à une infection à colibacille. Les 11 autres malades ne signalèrent aucun inconvénient tant pour l'usage intraveineux que pour l'usage per os.

Huit malades étaient fumeurs, il est à noter que les 3 mauvais résultats se trouvent parmi eux. Néanmoins 2 guérisons complètes furent obtenues malgré la poursuite du tabagisme.

La plupart des malades avaient un mauvais état dentaire (11 sur 13) ce qui n'a aucune-

ment influé sur les résultats obtenus.

Enfin l'état clinique et biologique du foie semble intéressant à étudier. Les 2 échecs sont à déplorer chez des malades qui avaient des fonctions hépatiques normales, bien que le foie soit cliniquement hypertrophié. Il n'y a cependant pas eu de parallélisme strict entre l'atteinte hépatique et le résultat obtenu.

Par contre il faut remarquer que dans les 5 guérisons complètes se trouvent 4 malades ayant présenté un pre-delirium tremens récent ou ancien, alors que l'on ne trouve qu'un seul pre-delirium parmi les autres malades (classés dans les résultats moyens d'ailleurs).

Enfin l'état du réflexe nauséeux a été modifié diversement, mais en règle il est devenu moins vif et parfois normal. Dans les 2 cas s'accompagnant d'une glossite celle-ci a persisté à la fin du traitement.

Le seul traitement général suffit donc le plus souvent à guérir ou à améliorer nettement les pharyngites congestives chroniques chez les éthyliques.

On conçoit que lors des pharyngites chroniques inflammatoires de l'éthylique, le traitement anti-infectieux pur puisse être insuffisant et nécessite d'être associé à un traitement général.

Enfin il semble logique de généraliser ce qui est dit du traitement des pharyngites alcooliques par l'association Acide Malique-Arginine aux pharyngites chroniques d'autres étiologies. Les études antérieures sur les pharyngites chroniques diffuses, allant en ce

sens. Les perturbations du métabolisme général apparaissant comme essentielles dans la genèse et le développement de ces pharyngites chroniques.



CONCLUSIONS

-:-

Les pharyngites se distinguent en pharyngites aiguës et chroniques. Ces dernières peuvent se diviser, en suivant R. MADURO, en pharyngites chroniques inflammatoires et pharyngites congestives chroniques.

Les pharyngites chroniques inflammatoires se différencient en 3 groupes :

- Les suppurations pharyngées chroniques d'origine naso-sinusienne
- La pharyngite chronique hypersécrétante
- Les pharyngites muco-purulentes congestives et hypertrophiques.

Ces pharyngites chroniques inflammatoires ne sont pas spécifiques de l'éthylique, mais sont conditionnées à l'évidence par le terrain dans leur symptomatologie et leur réaction aux thérapeutiques.

Les pharyngites congestives chroniques correspondent à une symptomatologie univoque : l'érythème muqueux du pharynx. Ces pharyngites sont habituellement silencieuses et de découverte d'examen systématique. Ailleurs elles peuvent s'accompagner de toux, de modifications de la voix, de dysesthésie bucco-pharyngée.

Ces pharyngites congestives chroniques représentent de véritables pharyngopathies alcooliques, bien qu'elles puissent se voir dans des conditions diverses :

- d'ordre local : tabagisme, obstruction nasale, inhalation de poussières irritantes, intolérances.
- d'ordre général : pharyngites des colitiques, des insuffisances hépato-biliaires, des diabétiques, des urémiques, des endocrinopathies.

L'éthylisme amène en fait à discuter le facteur général et le facteur local.

Le facteur d'irritation locale des boissons fortement alcoolisées est séduisant, mais il ne peut être retenu semble-t-il pour le vin. Un phénomène d'intolérance peut plus facilement être envisagé dans ce dernier cas. On peut en effet rapprocher les pharyngites des oesophagites et des gastrites des alcooliques. Ces accidents survenant seulement chez certains éthyliques, souvent après une longue intoxication, et se manifestant par des brûlures à chaque nouvelle absorption de vin.

Néanmoins les facteurs d'ordre général doivent jouer un rôle important, liés aux perturbations apportées à la nutrition des alcooliques par la gastrite et surtout par l'hépatite dégénérative. Les lésions de la muqueuse bucco-pharyngée sont bien connues chez les cirrhotiques, et l'on sait le rôle des carences vitaminiques dans leur établissement.

Il apparaît donc que le traitement des pha-

ryngites chroniques des alcooliques relève essentiellement d'un traitement de l'état général, corrigeant les perturbations métaboliques en cause.

L'étude récente de B. FOISSIN sur les pharyngites chroniques diffuses de l'adulte, en dehors de toute notion étiologique précise, a bien mis en évidence le rôle du terrain, et l'intérêt du traitement par l'association Acide Malique-Arginine.

Les résultats encourageants obtenus dans cette étude (71 p.cent des cas traités furent considérés comme satisfaisants) ont été fonction de l'étiologie en cause, et furent particulièrement bon lorsqu'il s'agissait d'une atteinte hépatique.

Les pharyngites chez les éthyliques nous ont paru offrir les conditions électives pour apprécier le rôle du métabolisme général sur la trophicité de la muqueuse pharyngée.

Les pharyngites congestives chroniques relevant essentiellement de perturbations de ce métabolisme général, en dehors de tout facteur infectieux notable ont donc été seules retenues pour étudier expérimentalement l'efficacité d'un traitement ayant uniquement pour but de rétablir l'état général du sujet.

Les actions biochimiques multiples de l'association Acide Malique-Arginine dans le métabolisme général nous ont fait retenir cette association comme agent thérapeutique.

L'Arginine est le maillon terminal du cycle uréogénétique de Krebs ; c'est un fournisseur de radical amidine au Glycocolle qui est ensuite méthylé en créatine. L'Arginine

joue ainsi un rôle important dans les fonctions de détoxification hépatique.

L'Acide Malique permet la détoxification ammoniacale intra-cellulaire en fournissant des acides céto-capteurs d' NH_3 et en favorisant le fonctionnement du cycle tricarboxylique et des réactions de phosphorylation oxydative ; l'A.T.P. ainsi libéré peut alors être utilisé par le cycle uréogénétique.

Les cycles tricarboxylique et uréogénétique s'engrenant l'un dans l'autre, le premier donnant l'énergie ainsi que l'oxalo-Acétate, précurseur de l'Aspartate lequel intervient dans le cycle de l'uréogénèse en réagissant avec la Citrulline lors de sa transformation en Arginine.

Il semble que l'on puisse comparer les rôles respectifs de l'Acide Malique et de certaines vitamines. Ces vitamines agissent dans l'organisme en s'incorporant sous forme de co-enzymes ; ainsi la vitamine B1 agit sous forme de co-carboxylase, la vitamine PP sous forme de diphosphopyridine-nucléotide ou de triphosphopyridine-nucléotide, la vitamine B2 sous forme de co-enzymes flaviniques et la vitamine B6 à l'état de phosphate de pyridoxal.

Ces divers co-enzymes catalysent les réactions du cycle tricarboxylique ainsi que les transaminations. L'efficacité bien inconstante de la thérapeutique vitaminique dans les pharyngites congestives chroniques pourrait s'expliquer par un défaut de substrat que pallierait l'administration d'Acide Malique.

A la lumière de ces conceptions pathogéni-

ques nous avons été amené à utiliser l'association Acide Malique-Arginine dans le traitement des pharyngites chroniques congestives. Ces dernières relèvent essentiellement de facteurs généraux, ayant toutes chances de guérir par un traitement général efficace.

L'étude a été effectuée dans le Service O.R.L. du Docteur PILLIERE de TANOUARN sur des malades hospitalisés au Centre Hospitalier de Saint-Denis. Ces malades hospitalisés pour des affections diverses ont été examinés une fois la notion d'éthylisme formellement établie.

Dans ces conditions particulières sur 45 malades éthyliques examinés 16 ont été trouvés porteurs d'une pharyngite chronique congestive soit une proportion de 35,5 p.cent.

3 malades étant sortis, n'ont pu être utilisés pour la statistique.

L'examen a apprécié l'importance de la pharyngite, l'état du réflexe nauséeux, l'état clinique du foie, le type et l'importance de l'intoxication éthylique, ainsi que son retentissement neurologique et hépatique, l'existence de facteurs associés (tabagisme, mauvais état dentaire). Enfin le taux de la glycémie, de l'urée sanguine, de la prothrombine, du cholestérol, de la protidémie, ainsi que les épreuves de floculation hépatiques ont été mesurés, avant et après traitement.

Le traitement a été d'une durée fixe de dix jours pour ne pas prolonger indûment les délais d'hospitalisation, et cette durée a paru suffisante. Il a été administré soit par voie orale sous forme de 3 ampoules buva-

bles de 20 ml de l'association Arginine-Acide Malique, soit par voie intra-veineuse sous forme d'une ou deux injections quotidiennes d'une ampoule de 10 ml. (Rocmaline).

Le résultat a été étudié tant du point de vue clinique que du point de vue biologique.

Treize observations ont été ainsi recueillies : 5 résultats furent excellents, 5 moyens (la guérison étant incomplète), 1 malade fut très peu amélioré, enfin il y a eu 2 échecs thérapeutiques. Si l'on considère les résultats excellents et moyens on arrive à 10 bons résultats sur 13 malades suivis, soit une proportion de 77 p.cent des cas.

Ainsi dans les pharyngites congestives chroniques chez l'éthylique un traitement par voie générale suffit dans la très grande majorité des cas à amener une guérison ou une nette amélioration.

On conçoit que, lors de pharyngites chroniques inflammatoires de l'éthylique, le traitement anti-infectieux pur puisse être insuffisant et nécessite d'être associé à un traitement général.

Enfin il semble logique de généraliser ce qui est dit du traitement des pharyngites alcooliques par l'association Acide Malique-Arginine aux pharyngites chroniques d'autres étiologies. Les perturbations du métabolisme général apparaissant comme essentielles dans la genèse de ces pharyngites chroniques.

Vu :
Le Président :
Signé : AUBRY

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.



BIBLIOGRAPHIE

-:-

ARDOUIN P.

Le rhino-pharynx et les affections
rhino-pharyngées de l'enfance.
Rev. Laryng., mai-juin 1960, 81,
n°5-6, 297-322

AUBRY M. et SENECHAL

Oto-Rhino-Laryngologie.
Doin, édit., Paris 1958

AUBRY M. et LEMARIEY A.

Précis d'oto-rhino-laryngologie.
Masson édit. Paris, 1949, 3e édi.

CHAUVEAU

Le pharynx.
Baillière, édit., Paris

DESPONS J.

Les paresthésies et leur traitement
thermal.
Rev. Laryng. sept-oct.1956, 77,
n°9-10 999

du BUIT H. et TOURNIER P.

Les réflexes neuro-végétatifs d'ori-
gine pharyngée.
Ann. Oto-laryng. déc.1956, 73, n°12
964-969

ESCAT E.

Maladies du pharynx.
Carré et Naud, édit. Paris, 1901

GRITTI P. et MIRAGLIA DEL GIUDICE E.

Recherches histopathologiques sur la
nature allergique de la pharyngite granuleuse.
Arch. ital., Laring, janv.fév.1956,
64, 1-18

MADURO R.

Les pharyngites chroniques (Essai de
classification étiologique).
Rev. Laryng., mars-av. 1954, 75, n°3-4,
371-387

MADURO R.

Pharyngites chroniques. Problèmes actuels d'oto-rhino-laryngologie.
Maloine, édit., Paris 1961

MADURO R. et BOUCHE

Les maladies du pharynx.
Masson, édit. Paris 1961

MOURE et BRINDEL

Maladies de la gorge.
Doin édit., Paris

PORTMANN G.

Précis des maladies de l'oreille, du
nez, du pharynx et du larynx.
Doin, édit. Paris

TARNEAUD J.

Les toussotements et les râclements.
Ann. Oto laryng. janv.1950, 67, n°1,
34-39

MARTIN H.

Traitement de la pharyngite chronique
par l'association héparine-lipocaïque.
Journal français ORL et Chirurgie maxil-
lo-faciale - mai 59, vol.VIII, 489

MONTLUEL

Du traitement de la pharyngite chronique
par l'héparine en application locale.
Thèse Lyon 1960, n°211

FOISSIN B.

Essais thérapeutiques par l'associa-
tion Acide Malique-Arginine dans les
pharyngites chroniques diffuses
(à paraître).

SINCH, I.D., BARCLAY J.A. et COOKE W.T.

Blood ammonia levels in relation to
hepatic coma and the administration of
glutamic acid.
Lancet, 1954, 206, 1004

IBER F.L. et CHALMERS T.C.

Biochemical observations on the use
of L-glutamic acid in the treatment
of hepatic coma.
J. Clin. Invest. 1957, 36, 706

FAUVERT R.

Comas hépatiques curables. Confronta-
tions thérapeutiques de l'hôpital
Necker.
Presse Méd. 1958, 66, 1775

SHERLOCK S.

Pathogenesis and management of hepatic coma.
Am. J. Med. 1958, 24, 805

GREENSTEIN J.P., WINITZ M., GULLINO P.
et BIRNBAUM S.M.

The prevention of ammonia toxicity by
L-arginine and related compounds.
Arch. Biochem. Biophys. 1955, 59, 302

GREENSTEIN J.P., WINITZ M., GULLINO P.
BIRNBAUM S.M. et OTEY M.C.

Studies on the metabolism of amino
acids and related compounds in vivo.
III. Prevention of ammonia toxicity
by arginine and related compounds.
Arch. Biochem. Biophys. 1956, 64, 342

NAJARIAN J.S. et HARPER H.A.

A clinical study of the effect of
arginine on blood ammonia.
Am. J. Med. 1956, 21, 832

HARPER H.A., NAJARIAN J.S. et OWSLEY J.Q.

The effect of arginine on blood ammonia,
in BRAUER R.W., Liver Function p.490,
Am. Inst. of Biol. Sc. édit., Washing-
ton 1958

MC DERMOTT W.V., HENNEMAN D.H. et LAUMONT C.

The metabolic effects of glutamic acid
and arginine in "hépatic coma" with
hyperammoniemia.
J. Clin. Invest. 1957, 36, 913

STEIGMANN F., PAMUKGU F., YIOTSAS Z.D. et
GORDILLO R.

Observations on the treatment of he-
patic coma.
J. Lab. Clin. Med. 1958, 52, 949

WOLFE S.J., FAST B.B., STORMONT J.M. et
DAVIDSON C.S.

Treatment of hepatic coma : use of
certain Krebs'urea cycle intermediates
(L-Arginine, DL-ornithine)
J. Lab. Clin. Med. 1958, 51, 672

- FAHEY J.L., NATHANS D. et RAIRIGH D.
Effect of L-arginine on elevated blood ammonia in man.
Am. J. Med. 1957, 23, 860
- REYNOLDS T.B., REDEKER A.G. et DAVIS P.
A controlled study of the effects of L-arginine on hepatic encephalopathy.
Am. J. Med. 1958, 25, 359
- BRUNSCHWIG A., JOHNSON C. et NICHOLS S.
Carbon tetrachloride injury of the liver. The protective action on certain compounds.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1945, 60, 388
- WINITZ M., du RUISSEAU J.P., OTEY M.C.,
BIRNBAUM S.M. et GREENSTEIN J.P.
Studies on the metabolism of amino acids and related compounds in vivo. V. Effects on combined administration on non protective compounds and sub-protective levels of L-arginine. HCL on ammonia toxicity in rats.
Arch. Biochem. Biophys. 1956, 64, 368
- CONWAY E.J.
Microdiffusion analysis and volumetric error.
D. Van Nostrand Co, Edit., Toronto, New-York et Londres, 2e Ed., 1950
- GIRARD M., ASSOUS E. et CANAL J.
Recherches en vue d'une détermination pratique de l'ammoniémie.
Ann. Biol. Clin., 1959
- SELIGSON D. et HIRAHARA K.
The measurement of ammonia in whole blood, erythrocytes and plasma.
J. Lab. Clin. Med. 1957, 49, 962

BESSMAN S.P. et BESSMAN A.N.

The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with an hypothesis for the mechanism of hepatic coma.

J. Clin. Invest., 1955, 34, 622

du RUISSEAU J.P., GREENSTEIN J.P., WINITZ M.
et BIRNBAUM S.M.

Studies on the metabolism of amino acids and related compounds in vivo.
IV. Blood ammonia and urea levels following intraperitoneal administration of amino acids and ammonium acetate and the effect of arginine thereon.
Arch. Biochem. Biophys. 1956, 64, 355

de SCHEPPER F.

Les acides α -cétoniques sanguins.
Etude clinique et expérimentale en pathologie hépatique.

Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 1958, 3, 211

CACHIN M.

Le traitement de la grande insuffisance hépatique par l'association acide malique-arginine.

Presse Méd. 1er juillet 61, n°32, 1473

BOULANGER P.

Exposés annuels Biochim. Méd. 13, 119, 1951 (Masson et Cie, Paris, édit).

NORDMANN R.

Bases biochimiques de l'action de l'acide-malique-arginine au cours de l'insuffisance hépatique.

Rev. Méd. Chir., maladies Foie, Rate, Pancréas, déc. 61, n°6, 303

POLONOVSKI M.

Eléments de Biochimie Médicale.
Masson et Cie, édit., Paris, 1941

JAYLE M.F.

Les Biocatalyseurs.
Imp. Declume - Lons-le-Saulnier, 1951

WAHL M.

Action thérapeutique de l'association
acide-malique arginine au cours de
l'insuffisance hépatique bénigne.
Gaz. Méd. Fr. 69-2-1962

BAERTL J., GABUZDA G.J.

Metabolic effects of glutamate and
arginine administration and protein
restriction in patients with liver
disease.
Gastroenterology, 1959, 617-636

BESSMAN S.P., SHEAR S. et FITZGERALD J.

Action de l'arginine et du glutamate
sur la disparition de l'ammoniaque du
sang chez les sujets normaux et les
cirrhotiques.
New England J. Med. 16 mai 1957, 256,
n°20, 941-943

CASANOVA P. et FRANCOIS G.

Le traitement des cirrhoses du foie
par l'arginine.
Sem. Hôp. Paris, 1961 37, 39-42

FAZEKAS J.F., TICKTIN H.E., SHEA J.G.

Effect of L-arginine on hepatic encephalopathy.
Am. J. Med. Sc. 1957, 234 462-467

GRIVAUX M.

Indications et résultats du chlorhydrate
de L.Arginine en pathologie hépatique
et cardiaque.

Sem. Hôp. Paris, 8 nov. 1961, 37, n°63
3055-3060

GULLINO P.M., MITBANDER V.B. et MOORE T.

Rôle du foie dans l'action protectrice
de l'arginine (expérimentation)
contre l'hyperammoniémie.

J. Lab. Clin. Méd. mai 1961, 57, n°5
671-682, 5 fig.

KAUTZ H.D.

New and non official drugs arginine
hydrochloride (Argivène)

J.A.M.A. 1959, 533

LESTRADET H.

Remarques sur l'utilisation de l'acide
malique dans le coma hépatique.

E.M.C. Thérapeutique 25596, A 10,
1-1962

MANNING R.T., DELP M.

Use of arginine hydrochloride as an
acidifying agent.

Amer. J. Med. Sc. 1961, 241, 575-580

MANNING R.T., DELP M.

Hepatic coma : use of a new drug,
arginine in treatment.

J. Kansas Med. Soc. 1957, 58, 18

NAJARIAN J.S., HARPER H.A. et Mc CORKLE H.J.

Traitement par les amino-acides de
l'intoxication par l'ammoniac.

Surgery, 1958, 44, 11

OLMER J. et CASANOVA P.

Emploi thérapeutique de l'arginine
à doses élevées dans les comas hépa-
tiques.

Marseille méd. 1960, 97, n°10,
893-903

